(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115772121 A
(43)申请公布日 2023.03.10

(21)申请号 202111036136.4

(22)申请日 2021.09.06

(71)申请人 南通诺泰生物医药技术有限公司
地址 226133 江苏省南通市海门区临江镇洞庭湖路100号

(72)发明人 徐安佗 周宁 王圣奔

(51)Int.Cl.
C07D 213/73(2006.01)

权利要求书2页 说明书7页

(54)发明名称

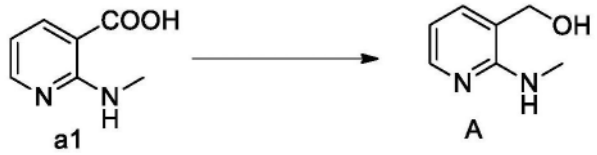
2-甲胺基-3-羟甲基吡啶的制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种2-甲胺基-3-吡啶甲醇及艾沙康唑鎓硫酸盐的新的制备工艺，具体采用将2-甲胺-3-吡啶羧酸在辅助试剂存在条件下通过NaBH4还原，制备得到2-甲胺基-3-吡啶甲醇，本发明所述的方法利用羧酸原位条件下转化为活性酯的中间体，再使用相对温和的还原剂NaBH4对活性酯中间体进行还原得到了对应的醇类产物，避免了危险性高的还原剂的使用，以及剧毒化合物硼烷的产生，大大提供生产安全性，并显著降低生产成本。

CN 115772121 A

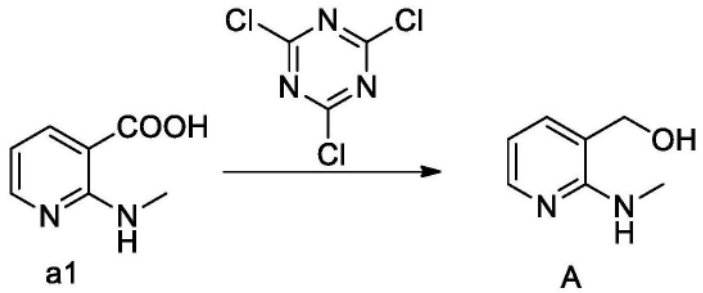
1.2-甲胺基-3-吡啶甲醇的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：



将化合物a1在辅助试剂存在条件下通过$NaBH_4$还原，制备得到；

其中所述辅助试剂为氰脲酰氯或CDI。

2.根据权利要求1所述方法，其特征在于，所述辅助试剂为氰脲酰氯，所述方法包括以下步骤：



将化合物a1加入到N-甲基吗啉和氰脲酰氯的有机溶剂中，室温搅拌，过滤，得到滤液I；

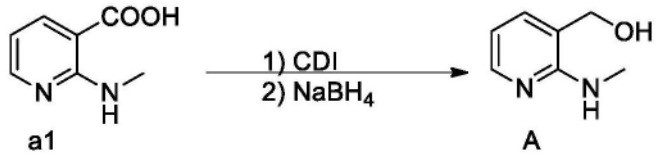
将滤液I与硼氢化钠反应，得到目标化合物A。

3.根据权利要求2所述的方法，其特征在于，氰脲酰氯与化合物a1的摩尔比为1～1.5:1，N-甲基吗啉与化合物a1的摩尔比为1～1.5:1；硼氢化钠与化合物a1的摩尔比为1～2:1，优选1.5～2:1。

4.根据权利要求2所述的方法，其特征在于，所述有机溶剂为THF，DEM，甲苯中的一种或多种，所述将滤液I与硼氢化钠反应之前，先将滤液I的温度冷却至-5℃～5℃。

5.根据权利要求2所述的方法，其特征在于，还包括，反应结束后将反应液纯化的步骤，所述纯化步骤包括将反应液分离后，萃取，采用正己烷/氯仿重结晶，得到化合物A的纯品。

6.根据权利要求1所述方法，其特征在于，所述辅助试剂为CDI，所述方法包括以下步骤：



将CDI加入到化合物a1的有机溶剂中，作为反应液II；

将克硼氢化钠加入到有机溶剂中，作为反应液III；

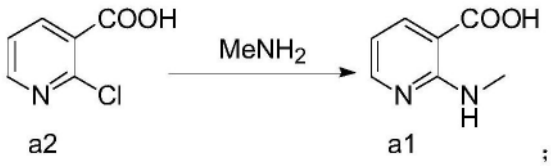
将反应液II缓慢加入到反应液III中，并控制反应液III的内温不超过20℃，反应结束后，分离得到化合物A。

7.根据权利要求6所述的方法，其特征在于，还包括，反应结束后，向反应混合液中加入柠檬酸，然后分离得到化合物A。

8.根据权利要求7所述的方法，其特征在于，CDI与化合物a1的摩尔比为1～1.5:1；硼氢化钠与化合物a1的摩尔比为2～5:1；

进一步优选的，所述有机溶剂为THF，DEM，甲苯中的一种或多种，优选有机溶剂为THF。

9.根据权利要求1～8任一项所述方法，其特征在于，化合物a1是由化合物a2与甲氨在碱性条件下反应得到：



a2 a1 ；

优选的，所述碱选自氢氧化钠，氢氧化钾，碳酸钾或氢氧化锂；

进一步优选的，所述甲胺与化合物a2的摩尔比为5～10:1；碱与化合物a2的摩尔比为1～2:1。

10.一种艾沙康唑鎓硫酸盐的制备方法，其特征在于，包含权利要求1～8任一项所述方法。

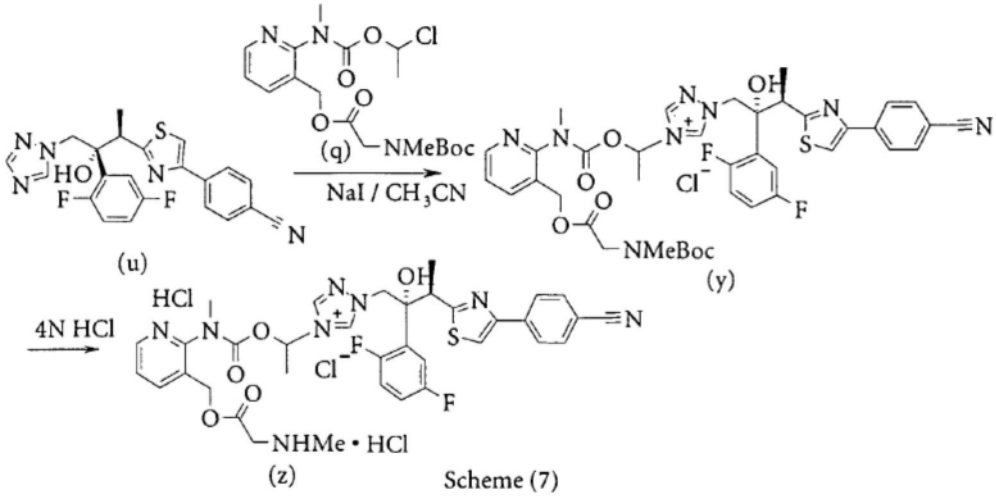
2-甲胺基-3-羟甲基吡啶的制备方法

技术领域

[0001] 本申请属于药物合成技术领域，尤其是涉及一种2-甲胺基-3-羟甲基吡啶的制备方法。

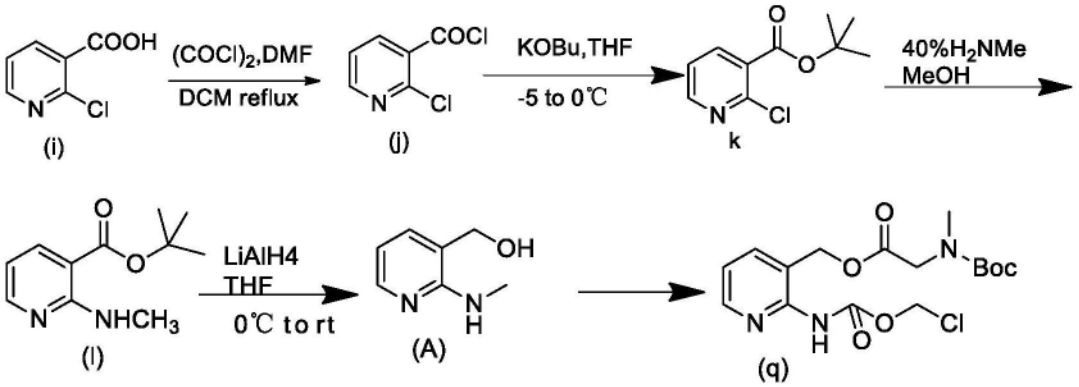
背景技术

[0002] 艾沙康唑鎓硫酸盐(isavuconazonium sulfate)和雷夫康唑是三唑类抗真菌药物，专利WO2001032652中公开了用于制备艾沙康唑盐酸盐的制备方法。其路线如下所示，

[0003] 

Scheme (7)

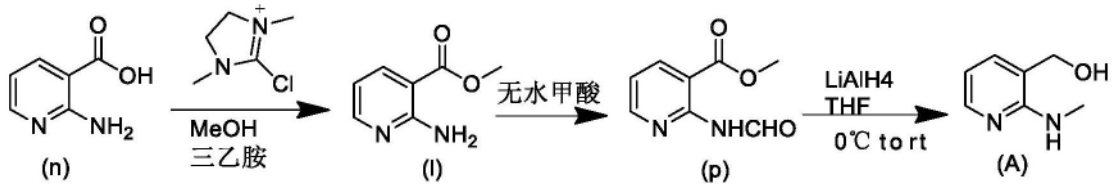
[0004] 其中，2-甲胺基-3-羟甲基吡啶是制备艾沙康唑盐酸盐和艾沙康唑鎓硫酸盐的关键中间体，WO2001032652中公开了以2-氯烟酸为起始原料，与草酰氯反应制备2-氯烟酰氯，然后与叔丁醇钾反应制备得到2-氯烟酸叔丁脂；然后与甲胺/甲醇溶液反应得到2-甲胺基-3-吡啶甲酸叔丁脂；然后经氢化铝锂还原，得到目标产物中间体2-甲胺基-3-羟甲基吡啶的方法，反应式如下：

[0005] 

[0006] 上述方法中，甲胺不但跟2-氯烟酰氯的氯反应，还要跟甲酸叔丁脂反应，产物会比较杂。而且氢化铝锂不但价格高，而且反应需要无水，处理不小心容易发生冲料或者爆炸，不易于放大。

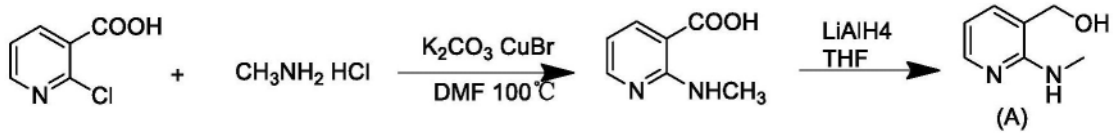
[0007] WO2001032652中还公开了以2-氨基烟酸为起始原料，与2-氯-1,3-二甲基氯化咪唑啉反应制备2-氨基烟酸甲酯；然后与甲酸在醋酸酐溶液中反应，得到2-甲酰胺基烟酸甲

酯;然后经氢化铝锂还原,得到目标产物中间体2-甲胺基-3-羟甲基吡啶,反应式如下:

[0008] 

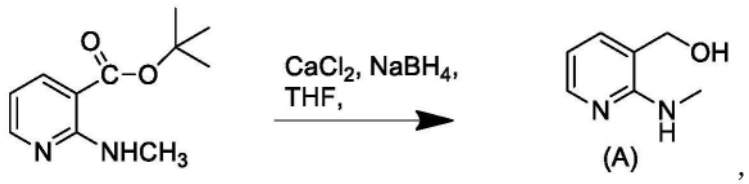
[0009] 上述方法起始原料2-氨基烟酸价格昂贵,醋酸酐也是管制化学品;而且氢化铝锂不但价格高,而且反应需要无水,处理不小心容易发生冲料或者爆炸,不易于放大。

[0010] 专利WO2010089993披露了以2-氯烟酸为起始原料,与甲胺盐酸盐,碳酸钾,溴化亚铜,在DMF溶剂中,100℃下反应,制备得到2-甲胺基-3-吡啶甲酸,然后经氢化铝锂还原,得到目标产物中间体2-甲胺基-3-羟甲基吡啶。反应式如下:

[0011] 

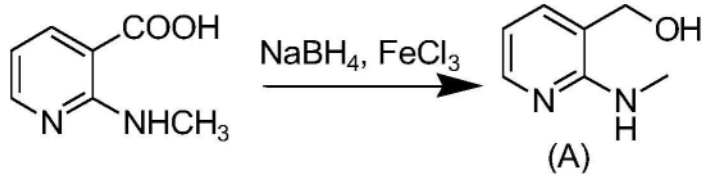
[0012] 该方法DMF为高沸点强极性溶剂,处理麻烦,收率不高。而且氢化铝锂不但价格高,而且反应需要无水,处理不小心容易发生冲料或者爆炸,不易于放大。

[0013] CN 110317165公开了使用$NaBH_4$将2-氯烟酸叔丁脂还原成2-甲胺基-3-羟甲基吡啶的方法:

[0014] 

[0015] 该方法所用的羧酸叔丁酯化合物的位阻很大,被还原的难度大,通常需要使用高活性的还原剂(例如LiALH4,硼烷等)在较高的温度下才能实现还原反应。而CN 110317165公开的方法,是将$NaBH_4$一次性加入后,在THF/Tol.混合溶剂中回流。该方法由于是一次性投料后回流,安全风险非常大

[0016] CN 108822027公开了使用$NaBH_4$和$FeCl_3$将2-甲胺基-3-吡啶甲酸还原成2-甲胺基-3-羟甲基吡啶的方法。

[0017] 

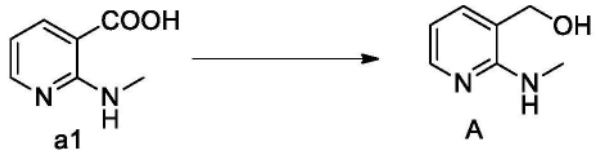
[0018] CN 104961675公开了使用红铝,在甲苯中通过回流反应2-甲胺基-3-吡啶甲酸还原成2-甲胺基-3-羟甲基吡啶的方法。

[0019] 以上几种方法,都需要使用到一些危险性较大的还原剂,比如$LiAlH_4$、红铝、利用$NaBH_4$或者KBH_4等原位生成的硼烷,硼烷剧毒,且易爆,在工业化放大生产过程中存在非常大的安全隐患。另外使用氢化铝锂还原,需要严格无水,反应危险,成本高。

发明内容

[0020] 为解决现有技术存在的上述问题，本发明提供了一种利用羧酸原位条件下转化为活性酯等中间体，再使用相对温和的还原剂$NaBH_4$对活性酯中间体进行还原，得到了对应的醇类产物的方法，避免了危险性高的还原剂的使用，以及剧毒化合物硼烷的产生。

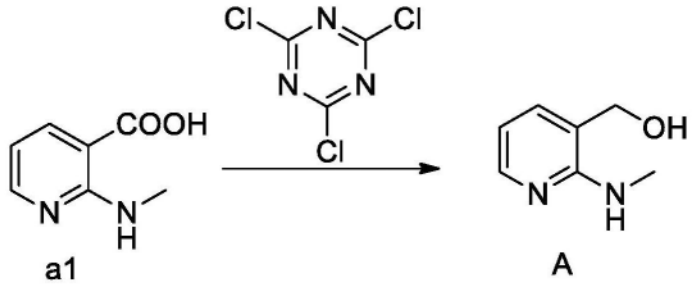
[0021] 首先，本发明提供了一种2-甲胺基-3-吡啶甲醇的制备方法，所述方法包括以下步骤：

[0022] 

[0023] 将化合物a1在辅助试剂存在条件下通过$NaBH_4$还原，制备得到；

[0024] 其中所述辅助试剂为氰脲酰氯或CDI。

[0025] 在本发明的一个实施方案中，所述辅助试剂为氰脲酰氯，所述2-甲胺基-3-吡啶甲醇的制备方法包括以下步骤：

[0026] 

[0027] 将化合物a1加入到N-甲基吗啉和氰脲酰氯的有机溶剂中，室温搅拌，过滤，得到滤液I；

[0028] 将滤液I与硼氢化钠反应，得到目标化合物A。

[0029] 进一步优选的，所述氰脲酰氯与化合物a1的摩尔比为1～1.5:1，N-甲基吗啉与化合物a1的摩尔比为1～1.5:1；硼氢化钠与化合物a1的摩尔比为1～2:1，优选1.5～2:1。

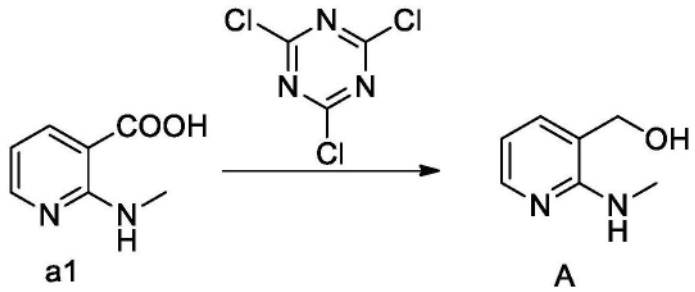
[0030] 在本发明的一个实施方案中，所述氰脲酰氯与化合物a1的摩尔比为1.1～1.2:1，N-甲基吗啉与化合物a1的摩尔比为1.1～1.2:1；硼氢化钠与化合物a1的摩尔比为1.5～2:1。

[0031] 进一步的上述方法中，所述有机溶剂为THF，DEM，甲苯中的一种或多种，优选，所述有机溶剂为THF。

[0032] 在本发明的一个实施方案中，上述方法，其中所述将滤液I与硼氢化钠反应之前，先将滤液I的温度冷却至-5℃～5℃。

[0033] 在本发明的一个实施方案中，上述方法还包括，反应结束后将反应液纯化的步骤，所述纯化步骤包括将反应液分离后，萃取，采用n-Hexane/氯仿重结晶，得到化合物A的纯品。

[0034] 在本发明的一个实施方案中，提供了一种2-甲胺基-3-吡啶甲醇的制备方法，包括以下步骤：

[0035] 

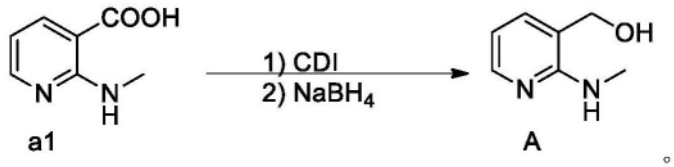
[0036] (1)将氰脲酰氯加入到THF溶液中,室温下再加入N-甲基吗啉,然后将化合物a1加入到氰脲酰氯和N-甲基吗啉的THF溶液中,室温搅拌,过滤,得到滤液I;

[0037] 优选的氰脲酰氯与化合物a1的摩尔比为1～1.5:1,N-甲基吗啉与化合物a1的摩尔比为1～1.5:1;硼氢化钠与化合物a1的摩尔比为1～2:1,更优选1.5～2:1。

[0038] (2)将滤液I冷却至-5℃-5℃,优选冷却至0℃,然后向其中缓慢滴加溶于水的硼氢化钠,于-5℃-5℃,优选冷0℃反应,得到目标化合物A;

[0039] 进一步优选的,反应结束后,分液,采用二氯甲烷萃取,合并有机相,浓缩,重结晶(优选采用正己烷/氯仿重结晶),得到目标化合物。

[0040] 在本发明的另一个实施方案中,提供了一种2-甲胺基-3-吡啶甲醇的制备方法,包括以下步骤:将化合物a1在辅助试剂CDI存在条件下通过$NaBH_4$还原,制备得到;

[0041] 

[0042] 在本发明的一个具体实施方案中,一种2-甲胺基-3-吡啶甲醇的制备方法,包括以下步骤:

[0043] 将CDI加入到化合物a1的有机溶剂中,作为反应液II;

[0044] 将硼氢化钠加入到有机溶剂中,作为反应液III;

[0045] 将反应液II缓慢加入到反应液III中,并控制反应液III的内温不超过20℃,反应结束后,分离得到化合物A。

[0046] 进一步优选的,上述方法中还包括,反应结束后,向反应混合液中加入柠檬酸,然后分离得到化合物A,优选的,柠檬酸与化合物a1的摩尔比为1～2:1。

[0047] 进一步优选的,CDI与化合物a1的摩尔比为1～1.5:1,更优选的CDI与化合物a1的摩尔比为1.2～1.3:1;硼氢化钠与化合物a1的摩尔比为3～4:1.

[0048] 进一步优选的,所述有机溶剂为THF,DEM,甲苯中的一种或多种,更优选所述有机溶剂为THF。

[0049] 进一步的,上述方法中,所述将硼氢化钠加入到有机溶剂中,作为反应液III,其中有机溶剂优选为THF和水的混合液,THF和水的体积比可以在一个较大的范围内变化,目的是有利于硼氢化钠溶解在有机溶剂中,在本发明中,优选THF与水的体积比为1～3:1,例如3:2。

[0050] 进一步的,上述方法中,反应液II加入反应液III的过程中,反应液III的内部温度不超过20℃。

[0051] 在本发明的一个具体实施方案中,提供了一种2-甲胺基-3-吡啶甲醇的制备方法,

包括以下步骤：

[0052] 将CDI加入到化合物a1的有THF溶液中，作为反应液II；

[0053] 将硼氢化钠加入到有THF和水的混合液中，作为反应液III；

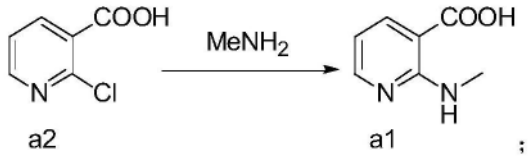
[0054] 将反应液II缓慢加入到反应液III中，并控制反应液III的内温不超过20℃，反应结束后，向反应混合液中加入柠檬酸，然后分离得到化合物A；

[0055] 其中，CDI与化合物a1的摩尔比为1～1.5:1，优选的CDI与化合物a1的摩尔比为1.2～1.3:1；硼氢化钠与化合物a1的摩尔比为3～4:1；柠檬酸与化合物a1的摩尔比为1～2:1；

[0056] 优选的所述THF和水的混合液中THF与水的体积比为1～3:1，例如3:2。

[0057] 进一步的，向反应混合液中加入柠檬酸后，将反应液用DCM萃取，合并有机相，减压下除去溶剂，剩余物重结晶(优选用正己烷/氯仿重结晶)得到纯化的化合物A。

[0058] 在本发明的一个实施方案中，提供了一种所述化合物a1的制备方法：化合物a1是由化合物a2与甲氨在碱性条件下反应得到：

[0059] 

a2 a1 ；

[0060] 优选的，所述碱选自氢氧化钠，氢氧化钾，碳酸钾或氢氧化锂，更优选为氢氧化钠；

[0061] 进一步优选的，所述甲胺与化合物a2的摩尔比为5～10:1，优选的8:1；碱与化合物a2的摩尔比为1～2:1，优选1～1.5:1。

[0062] 进一步的，所述化合物a1的制备方法在合适的溶剂如甲醇中使化合物a2与甲氨在碱性(优选NaOH)条件下进行反应，反应接手后，将反应液冷却到0～5℃，过滤除去生成的氯化钠，减压蒸馏移除溶剂，得到化合物a1的粗品。

[0063] 进一步优选的，还包括将粗品进行纯化的步骤，例如将所得粗品加入四氢呋喃，回流，冷却过滤，滤液减压蒸除溶剂，得到2-甲胺-3-吡啶羧酸。

[0064] 本发明另一方面还提供了一种艾沙康唑鎓硫酸盐的制备方法，其包含本发明所述的化合物A的制备方法。

[0065] 本发明的有益效果：

[0066] 首先，本发明提供了一种采用辅助试剂氰脲酰氯或CDI制备2-甲胺基-3-吡啶甲醇以及艾沙康唑鎓硫酸盐的方法，该方法通过采用辅助试剂氰脲酰氯或CDI先将化合物a1转化成活性酯中间体，该活性酯中间体能够通过温和的还原反应条件转化成对应的醇类产物。避免了现有技术中LiAlH4，红铝做还原剂，反应过程中需要严格控制无水，处理不小心容易发生冲料或者爆炸等安全隐患，因而显著提高了安全性，并且大大降低生产成本。

[0067] 其次，本发明的技术方案采用辅助试剂氰脲酰氯或CDI制备的化合物a1的活性酯，其被还原为醇的反应活性大大提高，使用较为温和的$NaBH_4$或者其与水反应生成的中间体即可完成还原反应，避免采用活性更高也更危险的硼烷的使用。

[0068] 第三，本发明还原反应步骤通过使用特定的活性酯，避免了硼氢化钠在硫酸/路易斯酸的存在下进行反应，因而避免了剧毒中间体硼烷的产生，同时具有较好的反应收率和较高的安全性，特别适合工业化放大生产应用。

[0069] 术语缩写解释：

[0070] THF:四氢呋喃;

[0071] DCM:二氯甲烷;

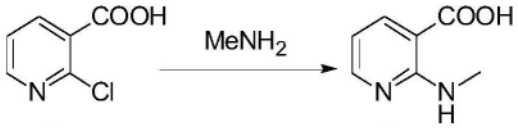
[0072] CDI:N,N'-羰基二咪唑;

[0073] DME:乙二醇二甲醚。

具体实施方式

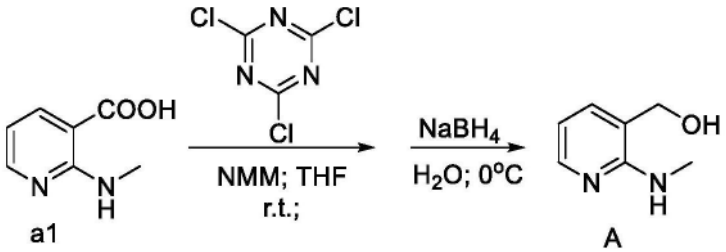
[0074] 以下结合具体实施例对本发明的技术方案及优势做进一步的阐释,需要说明的是,在不冲突的情况下,本申请中的实施例及实施例中的特征可以相互组合。除非特殊说明,本发明所用试剂为市售。

[0075] 实施例1:2-甲胺-3-吡啶羧酸(化合物a1)的制备

[0076] 

[0077] 在200克40%甲胺(2.58mol,8.0eq.)的甲醇溶液中,加入50克2-氯烟酸(0.32mol,1.0eq.)和12.69克氢氧化钠(0.32mol,1.0eq.)。在90℃搅拌,反应结束后,将反应液冷却到0～5℃,过滤除去生成的氯化钠。减压蒸馏移除溶剂,得到化合物a1的粗品。所得粗品加入150毫升四氢呋喃,回流,冷却过滤,滤液减压蒸除溶剂,得到43克2-甲胺-3-吡啶羧酸(89.6%)。

[0078] 实施例2:2-甲胺基-3-吡啶甲醇的制备

[0079] 

[0080] 将20.28克氰脲酰氯(0.11mol,1.1eq.)溶于60毫升THF,在室温下加入11.13克N-甲基吗啉(0.11mol,1.1eq.)。向上述所得的白色悬浮液中加入溶于30毫升THF的15.22克化合物a1(0.1mol,1.0eq.)。在室温下继续搅拌3小时后,过滤。将滤液冷却至0℃,向其中缓缓滴入溶于25毫升水的5.67克硼氢化钠(0.15mol,1.5eq.)溶液。在0℃继续搅拌,反应完成后,分液,将水相用DCM萃取,合并有机相,用20%食盐水洗涤,干燥,浓缩。所得粗品用正己烷/氯仿重结晶,得11.2克产品(收率81%)。

[0081] 实施例3～6:2-甲胺基-3-吡啶甲醇的制备

[0082] 参考实施例2的方法制备2-甲胺基-3-吡啶甲醇的制备,反应底物投料比如下表1所示,其中eq表示摩尔当量比。

[0083] 表1:实施例3～5投料比

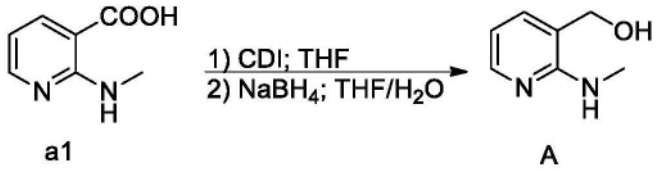
[0084]

	实施例3	实施例4	实施例5
化合物a1	1eq	1eq	1eq
氰脲酰氯	1eq	1.5eq	1eq
N-甲基吗啉	1eq	1.5eq	1.5eq

NaBH4	1eq	2eq	1.5eq
有机溶剂	THF	THF	THF
收率	73%	80%	78%

[0085] 注释:eq表示摩尔当量比。

[0086] 实施例6:2-甲胺基-3-吡啶甲醇的制备

[0087] 

a1 A

[0088] 将15.22克化合物a1(0.1mol,1.0eq.)溶于45毫升无水四氢呋喃,然后缓缓加入19.46克CDI(0.12mol,1.2eq.),记为反应液II。在另一反应容器内,将11.35克硼氢化钠(0.3mol,3.0eq.)溶于30毫升四氢呋喃和20毫升水中,调节温度至0℃,记为反应液III。反应液II在室温搅拌1小时后,将其缓缓滴入反应液III(保证反应液III的内温不超过20℃)。滴加完毕后在室温下继续搅拌至反应完成。加入19.21克柠檬酸(0.1mol,1.0eq.)淬灭反应。将反应液分层,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相浓缩,并用正己烷/氯仿重结晶得12.16克产品(收率:88%).

[0089] 实施例7:2-甲胺基-3-吡啶甲醇的制备

[0090] 参考实施例6的方法制备2-甲胺基-3-吡啶甲醇的制备,反应底物投料比如下表2所示,其中eq表示摩尔当量比。

[0091] 表2:实施例7～9投料比

[0092]

	实施例7	实施例8	实施例9
化合物a1	1eq	1eq	1eq
CDI	1eq	1.5eq	1.2eq
NaBH4	2eq	3eq	5eq
柠檬酸	1 eq	1eq	1eq
有机溶剂	THF	THF	THF
收率	83%	87%	86%

[0093] 注释:eq表示摩尔当量比。

[0094] 以上述依据本申请的理想实施例为启示,通过上述的说明内容,相关工作人员完全可以在不偏离本项申请技术思想的范围内,进行多样的变更以及修改。本项申请的技术性范围并不局限于说明书上的内容,必须要根据权利要求范围来确定其技术性范围。